

Selective stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: dream or near future

Citation for published version (APA):

Janssen, M. L. F. (2015). Selective stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: dream or near future. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150513mj>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150513mj](https://doi.org/10.26481/dis.20150513mj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Parkinson disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder. In Europe 108 out of 100.000 people suffer from PD. The key motor symptoms are tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability, also non-motor symptoms such as cognitive impairments and mood changes appear. PD is neuropathologically recognized by loss of dopamine (DA) cells and the presence of Lewy bodies. In the early stages of the disease motor symptoms can be adequately improved by levodopa treatment. Unfortunately, the beneficial effects wear off progressively and 'on-off' fluctuations and levodopa induced dyskinesias appear.

The subthalamic nucleus (STN) plays an important role in the pathophysiology of PD. STN neurons in PD patients and in animal models of PD show a bursty firing pattern. Parkinsonian motor symptoms can be alleviated by both STN inactivation and ablation and high frequency electrical stimulation. Since the introduction of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN DBS) in 1993, this therapy has proven to be effective on the short and long term. In advanced stages of PD gait problems occur, which leads to frequent falls. Current STN DBS treatment has no effect on these axial symptoms.

The STN in contrast to all other basal ganglia nuclei is excitatory. STN neurons receive major input from the cortex and globus pallidus externus (GPe) and are under influence of the monoaminergic systems. Within the cortico-basal ganglia thalamo-cortical circuit, the STN plays an important role in not only motor, but also in cognitive and limbic processes. Classically the STN is divided into three subregions: a motor, limbic and associative part. During the last decade the monosynaptic cortico-subthalamic pathway, also known as the 'hyperdirect' pathway regained new interest. Currently, two major theories for cortico-basal ganglia information processing for motor, associative and limbic information exist. The first supports a parallel flow of information through the cortico-basal ganglia circuits and the second supports convergence of these pathways, while others consider parallel pathways with interaction between them. The question whether the monosynaptic cortico-subthalamic pathways are organized in a strictly parallel or convergent manner is still not clearly answered.

Unfortunately, STN DBS has not only positive effects on the motor symptoms, but also affects mood and cognition in a substantial number of patients. The challenge is to obtain good therapeutic effects and to prevent the occurrence of undesired psychiatric side effects. The undesired psychiatric side effects are thought to be caused by stimulation of the non-motor parts of the STN and the influence on the serotonergic system. Another challenge is to treat the axial motor symptoms. In this thesis we test the feasibility of reducing psychiatric side effects of STN DBS. Therefore, we conducted a set of experimental and clinical studies to investigate the mechanisms of how STN DBS can be improved.

Only few studies reported a long term follow-up with data up to ten years after surgery. Their results indicated a persistent effect of stimulation on the core motor symptoms but an increase in disability and cognitive impairment due to disease progression. We started our STN DBS program for PD patients in 1999. In chapter 1, we report on the motor and cognitive outcome up to 10 years after surgery. Both motor and non-motor performances were extensively evaluated pre-operatively and at 3 months, 1 year, 5 years and 10 years after surgery. We operated on twenty-seven patients more than 10 years ago. Twelve patients completed the 10 year follow-up. At baseline, patients who completed the total follow-up were younger (54 years of age) than those who did not (60 years). In the early post-operative phase a strong improvement of the motor scores on the UPDRS III and IV and levodopa equivalent dose (LED) reduction was found. However, after five years a gradual worsening of the motor performance was observed. At ten years follow-up the UPDRS III scores were slightly worse than the pre-operative medication ON condition, but still better than the pre-operative medication OFF condition. The worsening in motor performance was almost exclusively due to a deterioration of bradykinesia and axial symptoms. Depression scores did not change over time. However, one third of the patients showed impulsive behavior after surgery. Especially younger patients seemed to be at risk for impulsive behavior. A decrease in performance on executive tests, on the other hand, seems to be associated with higher age and an advanced stage of the disease. We concluded from this study that optimization of the targeting of the motor part of the STN and preventing stimulation of the limbic and associative parts of the STN might help to reduce stimulation induced behavioral side effects. There is also a need for new therapies to specifically treat the axial symptoms which determine the quality of life in these patients 10 years after surgery. Axial symptoms do not respond well to DA replacement therapies. Therefore, these symptoms are more likely related to the non-dopaminergic, monoaminergic systems.

As stated above, despite improving motor disability, in some patients STN DBS induces mood disorders such as depression and increased impulsivity. In addition, evidence suggests that the risk of suicide increases significantly. Depression, impulsivity and suicide are associated with a dysfunctional serotonin (5-HT) system. The neural circuitry underpinning the effect of high frequency stimulation (HFS) of the STN on 5-HT neurons remains unknown. In chapter 2 we investigated in the dopamine-denervated rat the effect of bilateral HFS of the STN on markers of neuronal activity in the DRN as well as DRN input regions. HFS of the STN elicited an increase in immobility time compared to non-stimulated controls, indicating increased behavioral despair. In the social interaction task, HFS of the STN evoked significantly more sniffing behavior. Both behavioral effects are consistent with decreased 5-HT transmission. HFS of the STN at the same stimulation parameters, increased c-Fos immunoreactivity in the DRN, and decreased cytochrome C oxidase activity in this region. The increase in c-Fos immunoreac-

tivity occurred in DRN neurons immunopositive for the GABA marker parvalbumin. HFS of the STN also increased the number of c-Fos immunoreactive cells in the lateral habenula nucleus (LHb), medial prefrontal cortex (mPFC). These data are consistent with the view that HFS of the STN activates DRN GABA neurons to inhibit 5-HT neuronal activity and trigger mood changes, and that DRN afferents from the LHb and mPFC may be involved.

Besides the influence of the 5-HT systems, the neuropsychiatric side-effects induced by STN DBS are thought to be caused by direct stimulation of the associative and limbic pathways that run through the STN. In the primate, three functionally segregated parts are clearly described within the STN: a dorsolateral motor part, a medial limbic part and a ventrolateral associative part. In the rodent however, these subdivisions are not well defined. In this review in chapter 3 we describe all anterograde cortico-subthalamic tracer studies to map the rodent STN. As a result, a crude functional subdivision in the rodent STN could be made. Nevertheless, it seems unlikely that the subdivisions of the rat STN are entirely segregated from each other. Dendrites can extend across almost the entire STN. Despite noteworthy differences between the rat STN and the (human) primate STN the internal organization and its place in the basal ganglia is highly comparable. We concluded that a partial anatomical subdivision system is present in the rodent STN, although it is not as clear cut as in the primate. Neurons in the medial STN mainly get their afferent input from the limbic and associative cortical areas and those in the lateral two thirds receive their input from the motor areas.

The STN's involvement in limbic functions can be explained by its connections to cortical and subcortical limbic regions via the cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits. In chapter 4 we addressed the research question whether the medial part of the STN is involved in the mood-related effects of stimulation of the NAc, vmPFC, and Cg. We found that HFS of the NAc and vmPFC, but not Cg showed an antidepressant-like response. In addition, HFS of the vmPFC, but not NAc and Cg, enhanced c-Fos-ir specifically in the medial part of the STN. Although the medial STN is generally regarded as an integrator and processes limbic and associative information, our results suggest that the medial STN has specific functional roles for depressive-like behaviours that depend largely on which limbic projection pathway was stimulated.

In this chapter we used an extracellular electrophysiological approach, to analyze the organization of the STN motor and non-motor subdivisions in the normal and DA depleted rodent brain. Our results showed that most STN neurons were responsive to cortical stimulation. From the responsive neurons, the majority responded to stimulation of two or more cortical areas. Interestingly, responses to different cortical areas were mainly seen with a long latency. These long latency responses are related to the 'indirect' cortico-striato-pallido-subthalamic pathway. Frequently a combination of short and long latency responses were observed, which have been earlier characterized

as a triphasic response. A large number of STN neurons selectively responded to either motor or non-motor cortical regions with a crude somatotopy. Indeed, the responsive neurons to motor cortex stimulation were mainly located in the lateral portion of the STN, whereas neurons responding to stimulation of limbic/associative cortical areas were mainly seen in the medial parts of the STN. On the contrary, it should be noticed that responsive neurons to the stimulation of motor and non-motor cortices were not limited to these areas and functional territories largely overlapped. In the 6-OHDA treated rats no differences were seen in the functional anatomical localization of STN neurons compared to the sham group. Our findings are in agreement with a basal ganglia theory which presumes parallel cortico-basal ganglia pathways with interaction between them. For STN DBS in PD patients this could suggest that avoidance of behavioral side effects by selective stimulation of the motor part solely is hard to achieve, since a pure motor part may not exist.

The aim of the study presented in chapter 6 and 7 was to identify the STN motor area in PD patients by using motor cortex stimulation (MCS) in order to reduce STN DBS induced behavioral side effects. We tested the feasibility of identifying the STN motor part by MCS and evaluated the safety of this novel approach. A strip of four electrodes was placed in the subdural space through a burr hole posterolateral to the hand area during the stereotactic procedure in 5 patients. After baseline recordings, cortical evoked neuronal activity was measured. We observed significant excitations and inhibitions as a response to MCS. Responses varied between different depths and between different locations in the anterior-posterior and medio-lateral plane within the STN. Studies in rats and primates showed typical triphasic responses, consisting of an initial excitation, a subsequent inhibition and a second excitation. It is likely that the difference in methodology is responsible for the lack of clear tri-phasic responses in human studies. We also showed that evoked LFPs follow a specific pattern in the dorsal STN. The spatial resolution of the responses measured in the LFP to MCS is not high enough to identify the STN motor region. We believed that the burden of the affective and cognitive side effects outweighed the risks of the MCS procedure. An important limitation of subdural MCS in our study is the occurrence of partial seizures. The risk of a seizure is related to the applied current and current density. To prevent seizures the current density should be lowered, so that motor cortex stimulation evoked responses can be safely used during deep brain stimulation surgery.

Falls, freezing, festination, and postural instability become more pronounced in late-stage PD. This is also reflected by the motor deficits seen in the long-term follow-up study after STN DBS surgery as seen in chapter 1. Here, we investigated the constancy and reproducibility of gait parameters in the CatWalk in an animal model of PD. We demonstrated in chapter 8 that the gait pattern of rats is highly reproducible in the CatWalk. 6-OHDA lesioned rats display impairments in gait, and levodopa can counter-

act these to a certain amount. In view of the fact that gait disturbances are a major cause of morbidity and even mortality in PD, further preclinical investigations to find underlying mechanisms for gait problems in PD is needed.

Although altered STN activity is observed in PD patients in the advanced stages of the disease as well as in animal models with severe DA lesions, it is still elusive at which stage of the disease changes in STN neuronal activity occur. In the current study, we addressed this by evaluating electrophysiological characteristics of STN neurons and the motor behaviour in an animal model mimicked early stages of PD. Aside from a slower motor response in the reaction time task, animals with a mild lesion displayed no gross locomotor abnormalities. However, the firing pattern of their STN neurons shifted from a more regular firing type to a burst mode. Animals with a substantial DA lesion, showing the same slowing in the motor response, had a similar shift in the firing pattern. Thus, the electrophysiological properties of the STN already shifted to a bursty phenotype due to a mild DA depletion before severe motor symptoms were present. A provocative hypothesis is that hyperactivity of the STN is compensatory mechanism to drive the remaining SNc neurons to enhance the dopamine release through the nigro-striatal pathway.

In conclusion, our findings underline the fact that the STN possesses a key position in the cortico–basal-ganglia–thalamo–cortical network. The STN is strongly involved in motor, cognitive and limbic processes. A strict tripartite of STN subdivision can however not be made. At the single neuron level, cognitive, limbic and motor processes are being integrated. From a clinical point of view, STN DBS is an effective therapy to treat PD symptoms, though further reduction in psychiatric side-effects remains a challenge. Improvement of targeting by using enhanced imaging techniques, improved electrophysiological recordings, and better stimulation electrodes might allow us to reduce undesired neuropsychiatric side-effects and enhance the therapeutic benefit. To improve axial symptoms in PD patients the focus for DBS treatment should be on the brainstem and cerebellar nuclei, and the influence of the non-dopaminergic monoamines on gait needs further assessment.

SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve ziekte. Patienten met deze ziekte hebben met name last van beven, stijfheid, traagheid van bewegen en verminderde balans. Daarnaast hebben deze patienten ook last van achteruitgang van geheugen en stemmingsproblemen. Deze symptomen ontstaan door een tekort van een stof in de hersenen, genaamd dopamine. In het begin van de ziekte kunnen de bewegingsproblemen goed behandeld worden door het tekort van dopamine aan te vullen met medicatie (levodopa). Helaas wordt het effect van de medicamenteuze behandeling langzaam minder en krijgen patienten last van zogenaamde “on-off” fluctuaties en overbeweeglijkheid.

Binnen de ziekte van Parkinson speelt de nucleus subthalamicus (STN) een belangrijke rol. De bewegingssymptomen kunnen behandeld worden door een kleine laesie in deze kern te maken, of door deze te inactiveren door hoog frequentie elektrische pulsen toe te dienen. Deze techniek heet diepe hersenstimulatie (DBS) en wordt sinds 1993 wereldwijd toegepast. Bij patienten met een verder gevorderd stadium van de ziekte treden problemen op met lopen en de balans, waardoor patienten vaak vallen. DBS van de STN heeft geen effect op deze symptomen.

De STN is een interessante kern binnen de hersencircuits (basale kernen) die betrokken zijn bij de ziekte van Parkinson. Deze kern speelt een rol in het controleren van de motoriek, geheugenprocessen en emotionele processen. Deze structuur wordt in de literatuur onderverdeeld in drie verschillende functionele gebieden: een motorisch, een gebied voor geheugenprocessen en tot slot een gebied voor emotionele processen. Er bestaan binnen de huidige onderzoekers twee tegenstrijdige hypothesen, waarbij de eerst stelt dat informatie vanuit de oppervlakkige hersenen via parallelle banen via de basale kernen verloopt en de tweede stelt dat deze informatie samen gebracht wordt. Daarnaast zijn er ook nog onderzoekers die parallelle circuits veronderstellen met interactie hiertussen. De vraag blijft tot op heden echter onbeantwoord in welke mate informatie vanuit de oppervlakkige hersenen van motorische, geheugen en emotionele processen in de STN samenkomt.

Wetende dat de STN ook een rol speelt bij verschillende niet-motorische processen, is het niet verrassend dat STN DBS niet enkel positieve effecten heeft op het bewegen, maar ook soms veranderingen geeft in het gedrag en de stemming van patiënten. Het is dan ook de uitdaging voor artsen en onderzoekers om een zo goed mogelijk effect van de stimulatie op het bewegen te verkrijgen, zonder dat er ongewenste neveneffecten optreden. Deze neuropsychiatrische neveneffecten komen waarschijnlijk door stimulatie van de niet-motorische gebieden van de STN, waarbij beïnvloeding plaatsvindt van gebieden (dorsale raphe nucleus, DRN) waarvan bekend is dat zij een stof (serotonine) produceren die een belangrijke rol speelt bij depressie. Een ander probleem welk verder onderzoek verdient zijn de, voor behandeling resistente, balansproblemen. In deze thesis hebben wij onderzocht of het mogelijk is om de psychiatrische

bijwerkingen te voorkomen die soms optreden ten gevolge van STN DBS. Onze hypothese was dat dit mogelijk was door specifiek het motorische gebied van de STN te identificeren en te stimuleren. Hiertoe zijn een aantal studies verricht.

Allereerst hebben we in onze eigen patiëntenpopulatie onderzocht wat de effecten zijn van STN DBS. In onze patiëntengroep vonden we dat het bewegen na behandeling met DBS duidelijk verbeterde. Echter na 5 jaar werd dit effect langzaam minder. 10 jaar na de operatie was met name de balans verstoord en de traagheid van bewegen toegenomen. Gemiddeld genomen was er geen toename van depressieve symptomen, wel werd bij een derde van de patiënten een toename van impulsiviteit gezien. Problemen met de geheugenfuncties was met name aanwezig bij de oudere patiënten. Vanuit deze studie hebben we geconcludeerd dat er verbetering wenselijk was voor de plaatsing van elektroden in de STN om bijwerkingen te voorkomen. Ook is er een grote behoefte aan nieuwe behandelmogelijkheden om de balansproblemen te beteugelen.

Om uit te zoeken waardoor er ten gevolge van STN DBS stemmingsproblemen ontstaan hebben wij bij proefdieren naar de functionele verbindingen tussen de STN en de DRN gekeken. Een ratmodel voor de ziekte van Parkinson is gebruikt en deze ratten zijn geïmplanteerd met een elektrode in de STN, die vervolgens gestimuleerd is. Hierbij vonden we veranderingen in het gedrag van de ratten die gerelateerd zijn aan het serotonine systeem. Dit veranderde gedrag kon verklaard worden door een activatie van neuronen in de DRN die een remmende werking hebben op de serotonine producerende neuronen. De beïnvloeding van deze neuronen verloopt indirect.

Naast de beïnvloeding van het serotonine systeem zijn de gedragsverandering ook deels een direct effect door beïnvloeding van de niet-motorische gebieden in de STN door de stimulatie. In de primate zijn deze gebieden duidelijk gedefinieerd. Hoe dit in ratten zit is echter niet geheel duidelijk. Na het bestuderen van de literatuur konden we concluderen dat er een minder strikte onderverdeling van functionele subgebieden gemaakt kan worden in de STN bij ratten. De functionele subgebieden zijn waarschijnlijk deels overlappend. Vervolgens hebben we een experimentele studie verricht in ratten waarbij we keken naar de beïnvloeding van depressief gedrag door DBS van verschillende hersenstructuren in het brein. Deze studie liet zien dat als stimulatie van een specifieke hersenstructuur het depressieve gedrag beïnvloedde, er ook een activatie te zien was in het mediale deel van de STN. Deze studie onderstreept de betrokkenheid van de STN bij depressief gedrag. Vervolgens hebben we verschillende elektrische pulsen toegediend in verschillende gebieden van de oppervlakkige hersenen in ratten. De elektrische signalen van de neuronen in de STN veranderen hierdoor. Middels deze techniek konden we aantonen dat er, zoals we ook al in de literatuur gezien hadden, een grove onderverdeling is van de functionele subgebieden in de STN van de rat, maar dat ook een deel van de cellen informatie ontvangt vanuit de oppervlakkige hersenen die zowel betrokken zijn bij het bewegen, maar ook bij het gedrag. Deze bevinding is nieuw en

impliceert dat een puur, selectieve stimulatie van enkel de motorische banen in de STN mogelijk niet haalbaar is.

Om de optredende bijwerkingen van gedragsveranderingen te voorkomen hebben we een haalbaarheidsstudie uitgevoerd. Hiertoe hebben we tijdens de operatie van de Parkinson patiënten een extra handeling uitgevoerd. Terwijl we naar de elektrische signalen van de neuronen in de STN keken, gaven we ook elektrische pulsen op de oppervlakkige hersenen die bewegingen aansturen. Deze resulteerden in signalen die meetbaar waren in de STN, echter waren deze onvoldoende specifiek om op basis hiervan een verbetering van de electrode-plaatsing te bereiken. Helaas traden er ook epileptische aanvallen op ten gevolge van de stimulatie. Deze bijwerkingen waren onverwacht en ongewenst. Om deze te voorkomen moet bij toekomstig onderzoek de hoeveelheid stroom verlaagd worden.

Naast de gedragsbijwerkingen stuitten we op nog een ander probleem bij patiënten die een gevorderd stadium van de ziekte bereikt hebben, namelijk de balans- en loopproblemen. Om hiervoor een behandeling te vinden, hebben wij in een ratmodel van de ziekte van Parkinson getest of we de gang betrouwbaar kunnen meten in dit diermodel. De CatWalk bleek een betrouwbaar meetinstrument om multiple aspecten van het gangpatroon te analyseren. Een deel van de gangproblemen reageerden ook op levodopa behandeling, maar niet alle parameters verbeterden. Tot slot hebben we ook gekeken in een ratmodel van de ziekte van Parkinson wanneer de veranderingen van het vuurpatroon van de STN neuronen optreden. We vonden dat bij ratten met minimale bewegingsproblemen al de ‘burst’ activiteit toegenomen was. Mogelijkerwijs is dit een compensatiemechanisme om de neuronen die dopamine produceren aan te sporen.

Als we de bevindingen samenvatten van de onderzoeken die we gedaan hebben, komen we tot de volgende conclusie: de STN heeft een centrale positie in de basale kernen. De STN is betrokken bij beweging, maar ook bij geheugen en emotionele processen, zoals bijvoorbeeld depressie. Zoals eerder verondersteld zijn de functionele gebieden van de STN niet geheel gescheiden. Als we inzoomen, dan zien we dat individuele neuronen in de STN zowel informatie van motoriek als van het gedrag verwerken. Terugkomend op onze hypothese betekenen deze bevindingen voor de klinische praktijk dat het een grote uitdaging blijft om de gedragsbijwerkingen van STN DBS te verminderen. Daarnaast is er grote behoefte voor de behandeling van de gang en balansproblematiek waarvoor tot op heden een effectieve behandeling ontbreekt.